

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-174031

⑬ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和62年(1987)7月30日

A 61 K 47/00
9/00
37/00
37/24
37/36

3 3 4

C-6742-4C
F-6742-4C
7138-4C
7138-4C
7138-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全7頁)

⑮ 発明の名称 高分子量薬物含有徐放性製剤

⑯ 特 願 昭61-223250

⑰ 出 願 昭61(1986)9月19日

優先権主張 ⑱ 昭60(1985)10月11日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 昭60-227590

㉑ 発 明 者	藤 岡 敬 治	茨木市蔵垣内1丁目3番45号	住友製薬株式会社内
㉒ 発 明 者	佐 藤 重 二	茨木市蔵垣内1丁目3番45号	住友製薬株式会社内
㉓ 発 明 者	田 村 伸 彦	茨木市蔵垣内1丁目3番45号	住友製薬株式会社内
㉔ 発 明 者	高 田 義 博	茨木市蔵垣内1丁目3番45号	住友製薬株式会社内
㉕ 出 願 人	住友製薬株式会社	大阪市東区道修町2丁目40番地	
㉖ 代 理 人	弁理士 青 山 葆	外1名	

明 細 書

1. 発明の名称

高分子量薬物含有徐放性製剤

2. 特許請求の範囲

1. 高分子量薬物がシリコンエラストマーに含有されていることを特徴とする徐放性製剤。

2. 高分子量薬物が分子量1000~50万を有するものである特許請求の範囲第1項記載の徐放性製剤。

3. 高分子量薬物が長時間にわたって持続的に微量投与することが望まれるものである特許請求の範囲第1項記載の徐放性製剤。

4. 高分子量薬物が成長調節作用、骨代謝関連作用、血栓溶解作用または免疫調節作用を有する薬物である特許請求の範囲第1~3項のいずれかに記載の徐放性製剤。

5. 成長調節作用を有する薬物が成長ホルモン(GH)、成長ホルモン放出因子(GRF)またはソマトメジン(SM)である特許請求の範囲第4項記載の徐放性製剤。

6. 骨代謝関連作用を有する薬物がカルシトニンである特許請求の範囲第4項記載の徐放性製剤。

7. 血栓溶解作用を有する薬物が組織プラスミノーゲン活性化因子(TPA)である特許請求の範囲第4項記載の徐放性製剤。

8. 免疫調節作用を有する薬物がインターフェロン(IFN)、インターロイキン(IL)、コロニー刺激因子(CSF)、マクロファージ活性化因子(MAF)またはマクロファージ遊走阻止因子(MIF)である特許請求の範囲第4項記載の徐放性製剤。

9. シリコンエラストマーをマトリックスとし、そこに含有された薬物を長時間持続的に放出する特許請求の範囲第1~3項のいずれかに記載の徐放性製剤。

10. シリコンエラストマーの膜を薬物容器とし、内部に封入された薬物を長時間持続的に透過放出する特許請求の範囲第1~3項のいずれかに記載の徐放性製剤。

11. 高分子量薬物の含量が15重量%以下であ

る特許請求の範囲第1項記載の徐放性製剤。

12. 製剤が注射的投与の可能なものである特許請求の範囲第1～3項のいずれかに記載の徐放性製剤。

13. 円柱状、針状またはチューブ状に成型された特許請求の範囲第12項記載の徐放性製剤。

14. 直径が4mm以下、長さが50mm以下である特許請求の範囲第12項記載の徐放性製剤。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明は高分子量薬物含有徐放性製剤、特に医療上および畜産業上有用なシリコンエラストマーを基剤とする高分子量薬物の徐放性製剤に関する。

[従来の技術およびその問題点]

シリコンエラストマーは拡散によってのみ薬物が放出されるので、長時間にわたり望ましい放出速度が得られると考えられている。しかしながら、シリコンエラストマーのマトリックスを通過出来る物質の分子量は600～1000程度であると報告されており、シリコンエラストマーを担体とした徐

放性製剤において用いられている薬物はプロゲステロン、エストラジオール、ニトログリセリンなどのような低分子物質に限られていた(特開昭55-45694号公報および特開昭57-59808号公報)。最近に至り、ウシ血清アルブミンやインシュリンのような高分子物質であってもポリエチレングリコール400やグリセリンなどの水溶性共溶媒を添加することによりシリコンエラストマーから放出出来ることが報告されているが(ファーマシューティカル・テクノロジー(Pharmaceutical Technology) 29～49頁(1985年))、いずれもシリコンエラストマーの薬物含量は20～50重量%程度の高含量であり、例えば20%では良好な放出がみられていない。

BSAなどの入手容易な蛋白質ではそのような高含量の使用も可能であろうが、非常に微量で活性を示すインターフェロン、成長ホルモンなどの蛋白質ではそのような高含量で含有させることは實際上不可能であり、微量で活性を示すことから考えても多量の含有は現実的ではない。また、治

-3-

療に対する適当量を含有させるにしても、シリコンエラストマーのマトリックスからの放出速度は、理論上薬物の初期含有量の平方根に比例するので、微量含有では好ましい放出が得られない欠点を有している。

[発明の構成]

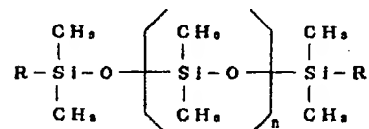
本発明者らは、極めて長時間持続的に微量投与することが望ましい高分子量薬物の徐放化について鋭意研究を重ねた結果、シリコンエラストマーの使用がこの目的に適していることを見出した。また、シリコンエラストマー内におけるこれらの高分子量薬物の含有量が少ない場合でも良好な徐放化が達成される事実を見出した。

すなわち、本発明は高活性高分子量薬物がシリコンエラストマーに含有されていることを特徴とする徐放性製剤を提供するものであり、特に長時間持続的に微量投与することが望ましい高分子量薬物が低含量でシリコンエラストマーに含有されていることを特徴とする徐放性製剤を提供するものである。

-4-

[発明の詳細]

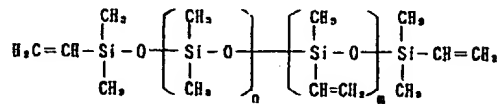
本発明において、シリコンエラストマーとはメチルポリシロキサン、ジメチルポリシロキサン、ジメチルメチルビニルポリシロキサンなどのシリコンポリマーからなる弾性体であり、生理学的に許容しうるものであれば特に制限されるものではないが、取り扱いの容易さ、薬物の熱に対する安定性などを考慮すると、室温硬化型のシリコンエラストマーが好ましい。これは液状エラストマーベースに加硫剤(たとえばスタナスオクテート、塩化白金酸)を加えることで固状ゴムが得られるものであり、特に式:



[式中、nは100～5000、Rはメチル、ヒドロキシまたはビニルである。]

で示されるジメチルポリシロキサン、たとえばダ

ウコーニング社製のダウコーニング(Dow Corning®)360、シラスティック(Silastic®)382、ダウコーニング(Dow Corning®)MDX-4-4210など、式:



(式中、 n は100~10000、 m は1~100である。)

で示されるメチルビニルポリシロキサン、たとえばダウコーニング社製のシラスティック(Silastic®)メディカルグレードETRなどのシリコンポリマーの使用が推奨される。

本発明における高分子量薬物とは分子量1000~50万程度の薬物であり、たとえばペプチド、蛋白質、糖蛋白質、多糖類などである。特に適するのは微量で活性が強く長時間持続的に投与することが望ましい高分子量薬物であり、たとえば成長調節作用、骨代謝関連作用、血栓溶解作用、

免疫調節作用等を有する薬物が挙げられる。さらにその具体的な例を以下に示す。

成長調節作用を有する薬物としてはたとえば成長ホルモン(GH)、成長ホルモン放出因子(GRF)およびソマトメジン(SM)が挙げられる。GRFはGH放出活性を示すペプチドであり、アミノ酸数が44,40,37または29から成る数種類のペプチドそれぞれについて活性が認められているが、本発明に用いる場合はいずれでもよく、またこれらの混合物でもよい。SMはソマトメジングループとして認められているものであり、SM-A、SM-B、SM-CおよびIGF(インスリン様成長因子)-IとIGF-IIのほかM-SA(マルチプリケーションスティミュレティングアクティビティー)などが挙げられる。さらにSM-CがIGF-Iと同一物質であるという報告もあるが、本発明に用いる物質としてはいずれでもよく、またこれらの混合物でもよい。

骨代謝関連作用を有する薬物としてはたとえばカルシトニンが挙げられる。また血栓溶解作用を

-7-

有する薬物としてはたとえば組織プラスミノゲン活性化因子(TPA)が挙げられる。免疫調節作用を有する薬物としてはたとえばインターフェロン(IFN)、インターロイキン(IL)、コロニー刺激因子(CSF)、マクロファージ活性化因子(MAF)、マクロファージ遊走阻止因子(MIP)が挙げられる。なお、ここで言うインターフェロンとは、 α 、 β 、 γ その他いずれのインターフェロンでもよく、またそれらの組み合わせでもよい。同様にインターロイキンはIL-1、IL-2あるいはIL-3その他いずれでもよく、コロニー刺激因子はmulti-CSF(多能性CSF)、GM-CSF(顆粒球-単球マクロファージCSF)、G-CSF(顆粒球-CSF)またはM-CSF(単球マクロファージCSF)その他いずれのCSFでもよく、またこれらの混合物でもよい。MAFおよびMIPについても、今後の研究により精製、分離が期待される各サブクラスはそれぞれ同様の分子量をもつ糖蛋白質または蛋白質であると予想され、本発明の適用によりいずれも徐放化が

-8-

可能であると考えられる。また本発明に用いるペプチド、蛋白質、糖蛋白質などはその製法によらず、生体からの抽出物質、人工合成物質また遺伝子組み換え法によって得られたもののいずれであってよい。

本発明の徐放性製剤において薬物の含有量はその薬物の投与量、希望する持続性の程度、希望する放出速度などにより増減するものであるが、たとえばマトリックス型製剤の場合にはシリコンの成型性の点からみて通常5~40重量%であるが、本発明の場合には15重量%以下、例えば9重量%以下であっても良好な持続的放出が認められる。例えば、GRFの場合には約5~約10重量%でも良好な持続的放出が認められる。また、高分子量薬物がシリコンエラストマーから放出される速度は共溶媒(たとえばグリセリン、ポリエチレングリコール)を加えることによってもコントロールすることができる。さらに他の添加物をマトリックス中に含有させることにより薬物の放出を促進することも可能である。

次に本発明のシリコンエラストマー系徐放性製剤を製造する方法を詳しく説明する。マトリックス型の徐放性製剤を製造するには薬物をエストラマーベース(所望によりジメチルポリシロキサンからなる可塑剤、たとえばシラスティック360を添加)と機械的に混合し、次に加硫剤を添加し、充分撹拌する。この混合物を任意の型に充填して硬化させ、成型すればよい。また薬物を含まない不活性な芯に薬物を含有するシリコンエラストマーを被覆した構造にも容易に成型できる。不活性な芯としては毒性の少ない材料であればよいが、弾性のあるポリマーが好ましく、取り扱いなどの点からシリコンエラストマーが特に適している。この際、薬学上許容される安定化剤、保存剤、無痛化剤、溶解補助剤などまた成型性や薬物放出性を調節するための添加剤を必要に応じて加えることができる。その他薬物を含有しない中空の容器をシリコンエラストマーで作成し、その内部に薬物を含有させ、そこからの透過、放出性を制御すること、すなわち膜透過型の徐放性製剤とすること、

-11-

型し、皮下投与、生体内埋込、体腔内挿入などの方法で投与することができる。特に直径約4mm以下(好ましくは0.5mm~2mm程度)、長さ約50mm以下(好ましくは5mm~30mm程度)の円柱状、針状またはチューブ状に成型すれば手術を伴わずに生体内に簡単に投与することが可能である。すなわち、ファイバースコープ、鉗子針、留置針、特開昭60-227772号明細書に記載の投与器具などを用いて注射的投与をすることが可能である。さらに好ましくは直径を1.7mm以下に成型すれば、通常の留置針(14G)を用いてより簡単に投与できる。

本発明の製剤はヒトに適応し、長時間にわたり薬効成分を放出する他、牛、羊、豚、兔、鶏および他の類似動物に投与し、治療効果を上げることにも可能である。もちろん投与される動物種およびその体重、年齢などにより薬物の種類および有効量が変動することは当然である。

【発明の効果】

本発明によれば、高分子量薬物、特にGH、G

とも可能である。すなわちエストラマーベースに加硫剤を添加し、充分撹拌した後、注成型により任意の形状の中空容器を得る。次にこの内部に薬物を含有させればよい。この薬物は固体状、液体状、ゲル状などいずれでもよく、薬学上許容される種々の添加剤あるいは薬物放出性を調節するための添加剤、たとえば水溶性混合剤(たとえば、ポリエチレングリコール400、ポリエチレングリコール200、エチレングリコール、グリセロール、ポリソルベート80、アルギン酸ナトリウム、L-アラニン、塩化ナトリウム)、脂溶性混合剤(たとえば、ポリジメチルチロキサン)等を必要に応じて加えることができる。可塑剤は45重量%以下、好ましくは1~20重量%、加硫剤は15重量%以下、好ましくは1~10重量%で使用する事ができる。

これらの方法によって得られる製剤の形状は球状、半球状、円柱状、針状、チューブ状、ボタン状、シート状、カプセル状、マイクロカプセル状など任意であり、使用する部位に適合した形に成

-12-

RF、SMなどの長時間持続的に微量投与することが望まれる高分子量薬物をシリコンエラストマーに含有させることにより、少量の薬物含有量でも良好な徐放化が達成された。

【実施例および試験例】

次に実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明の技術的範囲がこれらに限定されるものでないことは当然のことである。

実施例1

ヒト成長ホルモン(HGH)の凍結乾燥品50IUをシラスティック(Silastic®)382 1gに混合する。この際、グリセリン100mgと塩化ナトリウム100mgを加えて撹拌する。これに加硫剤(スタンナスオグテート)5mgを添加し、さらに充分に撹拌する。この混合物を内径1.5mmのポリエチレンチューブに注入し、5時間加熱した後シリコンエラストマーをチューブからはずし、10mmの長さに切断し、円柱状のマトリックス型徐放性製剤を得た。薬物含量は1:8重量%である。

実施例2

エラストマーベースダウコーニング(Dow Corning®)MDX-4-4210 1gに微粉碎した塩化ナトリウム200mgを加え、充分に混合する。これに加硫剤(塩化白金酸)100mgを添加し、さらに攪拌混合する。次に真空ポンプを利用して脱泡し、気泡混入のない混合物を得る。これを内径3mmのテフロンチューブに注入した後、さらに中心部に外径2mmのテフロンチューブを挿入する。24時間後両チューブからシリコンエラストマーを取り出し、30mmの長さに切断することで外径3mm、内径2mm、長さ30mmのシリコンエラストマーチューブを得た。これにインターフェロン α 1×10^4 IUを含む水溶液約90 μ lを注入し、両端をシラスティック(Silastic®)医療用接着剤シリコンタイプAにより接着密封し、膜透過型の徐放性製剤を得た。薬物含量は 2×10^{-3} 重量%である。

実施例3

エラストマーベースシラスティック(Silastic

®)382 300mgに、グリセリン50mgおよび微粉碎した塩化ナトリウム75mgを加えて充分に攪拌する。これにGRF(1-29)NH₂ 50mgを加え、混合する。この混合物に加硫剤(スタナスオクテート)2mgを添加し、攪拌混合した後、内径1.8mmのテフロンチューブに注入し、24時間硬化させる。この充填チューブを長さ9mmに切断し、シリコンエラストマーをチューブから取り出し、GRFのマトリックス型徐放性製剤を得た。薬物含量は10.5重量%である。

実施例4

エラストマーベースシラスティック(Silastic®)382 400mgに、グリセリン50mgおよび微粉碎した塩化ナトリウム75mgを加えて充分に攪拌する。これにGRF(1-29)NH₂ 50mgを加え、混合する。この混合物に加硫剤(スタナスオクテート)4mgを添加し、攪拌混合した後、内径1.8mmのテフロンチューブに注入し、24時間硬化させる。この充填チューブを長さ9mmに切断し、シリコンエラストマーをチューブから取

-15-

り出し、GRFのマトリックス型徐放性製剤を得た。薬物含量は8.6重量%である。

本発明の有効性はインビトロ試験で実証された。以下にその試験例について記述する。

試験例1

実施例3で得た徐放性製剤を生理食塩液3ml中に入れて振盪し(30Hz)、製剤から放出されるGRF(1-29)NH₂を高速度液体クロマトグラフィーにより定量し、累積放出量を求めた。結果を第1図に示す。第1図から明らかなように、GRFの良好な放出挙動が証明された。

試験例2

実施例4で得た徐放性製剤を生理食塩液3ml中に入れて振盪し(30Hz)、製剤から放出されるGRF(1-29)NH₂を高速度液体クロマトグラフィーにより定量し、累積放出量を求めた。結果を第2図に示す。同様にGRFは良好な放出挙動を示した。

4. 図面の簡単な説明

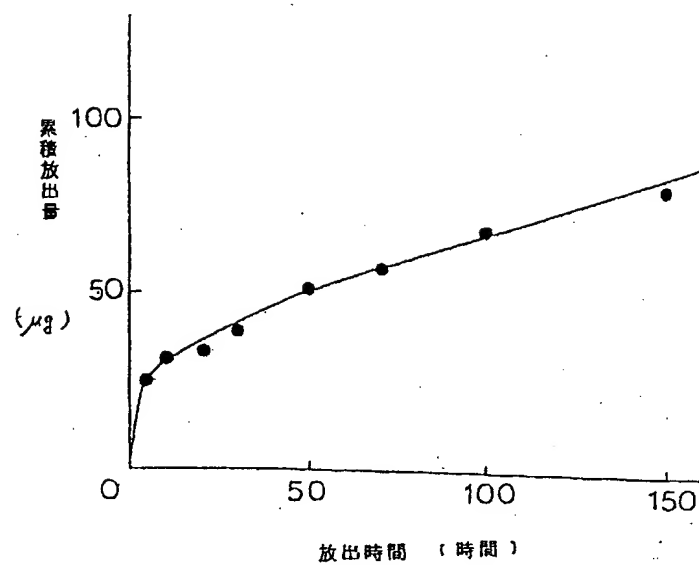
第1図および第2図は、各々試験例1および試

験例2のGRF(1-29)NH₂の徐放性製剤の累積放出量を示すグラフである。縦軸は累積放出量(μ g)を、横軸は放出時間(時間)を示す。

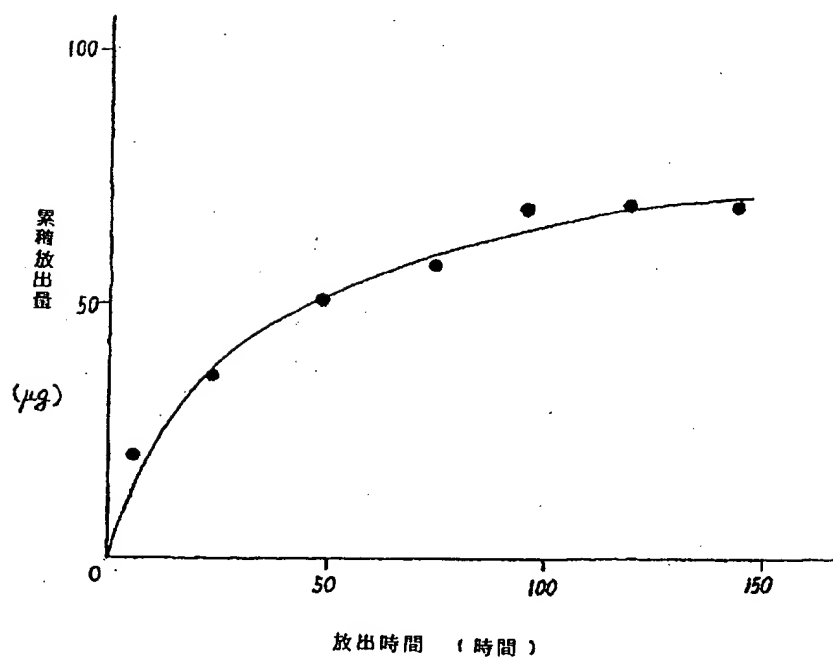
特許出願人 住友製薬株式会社
代理人 弁理士 青山 保 ほか1名

-16-

第 1 図



第 2 図



手続補正書(自 発)

特許庁長官殿 昭和61年12月25日

1. 事件の表示

昭和61年特許願第 223250 号



2. 発明の名称

高分子量薬物含有徐放性製剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町2丁目40番地

名称 住友製薬株式会社

4. 代理人

住所 〒540 大阪府大阪市東区城見2丁目1番61号

ツイン21 MIDタワー内 電話(06)949-1261

氏名 弁理士(6214)青 山 稔(ほか1名)



5. 補正命令の日付 : 自 発

6. 補正の対象 : 明細書の「発明の詳細な説明」



7. 補正の内容

1. 明細書4頁5行、

「ウシ血清アルブミン」とあるを、「ウシ血清アルブミン(BSA)」と補正する。

2. 同書7頁下から7行、

「ポリマーン」とあるを、「ポリマー」と補正する。

3. 同書14頁下から9行、

「シラスティック」とあるを「エラストマーベースシラスティック」と補正する。

以 上

This Page Blank (uspto)